

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-113078

(43)Date of publication of application : 18.04.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/07

A61K 9/08

A61K 47/04

A61K 47/10

A61K 47/22

A61K 47/34

A61P 27/02

(21)Application number : 2001-337098

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 28.09.2001

(72)Inventor : ISHII REIKO
KOIDE MISAO

(54) OPHTHALMIC PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a vitamin A-containing preparation whose vitamin A is stable during manufacturing and storage.

SOLUTION: An ophthalmic preparation containing vitamin A is produced by filling an ophthalmic composition containing vitamin A (including a precursor of the same) in a resin-made container, and further closely wrapping the container with a wrapping material having an oxygen permeability coefficient of ≤ 10 cc/m²/24 hr/atm. The preparation is characterized in that (1) the ophthalmic composition is prepared by adding a mixture of vitamin A, an oil-soluble oxidizing agent and a nonionic surfactant to an aqueous liquid to solubilize the mixture, (2) the ophthalmic composition is filled in a resin-made container with a head space of $\leq 5\%$, and (3) the resin container is closely wrapped with a wrapping material having an oxygen permeability coefficient of ≤ 10 cc/m²/24 hr/atm, and the space between the wrapping material and the container is filled with an inert gas having a concentration of ≥ 50 vol.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号
特開2003-113078
(P2003-113078A)

(43)公開日 平成15年4月18日(2003.4.18)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	FI	キーワード(参考)
A61K 31/07		A61K 31/07	4C076
9/08		9/08	4C206
47/04		47/04	
47/10		47/10	
47/22		47/22	
審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全10頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2001-337098(P2001-337098)	(71)出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22)出願日	平成13年9月28日(2001.9.28)	(72)発明者	石井 玲子 東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	小出 操 東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内
		Fターム(参考)	4C076 AA12 BB24 CC23 DD37 DD59 EE23 EE24 FF11 FF63 FF65 4C206 AA01 AA02 CA10 MA05 MA78 NA03 ZC23

(54)【発明の名称】 眼科用製剤

(57)【要約】

【課題】本発明は、含有するビタミンA類の製造時及び保存時の安定性を維持ビタミンA含有製剤を提供することを目的とする。

【解決手段】樹脂製容器にビタミンA類（前駆物質を含む）を含有する眼科用組成物が充填され、さらに該容器が酸素透過係数 $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm}$ 以下の包装体に密封された眼科用剤であって、（1）眼科用組成物がビタミンA、脂溶性酸化剤及びノニオン界面活性剤の混合物を水性液に添加し可溶化された組成物であり、（2）該眼科用組成物が樹脂製容器に5%以下のヘッドスペースで充填されており、（3）該樹脂容器は酸素透過係数 $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm}$ 以下の包装体に密封され、包装体と容器との空間が濃度50vol%以上の不活性ガスで満たされていることを特徴とする、ビタミンA含有眼科用製剤とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンA類（前駆物質を含む）を含有する眼科用組成物が樹脂製容器に充填され、さらに該樹脂製容器が酸素透過係数 $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm}$ 以下の包装体に密封された眼科用剤であって、（1）眼科用組成物がビタミンA、脂溶性酸化剤及びノニオン界面活性剤の混合物を水性液に添加し可溶化された組成物であり、（2）該眼科用組成物が樹脂製容器に5%以下のヘッドスペースで充填されており、（3）該樹脂容器は酸素透過係数 $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm}$ 以下の包装体に密封され、包装体と容器との間には濃度50vol%以上の不活性ガスが充填されていることを特徴とする、ビタミンA含有眼科用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ビタミンA類の安定性が良好なビタミンA含有眼科用製剤に関する。

【従来の技術】 ビタミンA類は特に酸化分解を受けやすく、さらに水等に溶解した溶液状態では著しく分解されやすく、水性製剤の製造時をはじめ、製剤保存中の安定性維持が課題であった。特開昭62-138438号では、このような酸化しやすいものを容器に充填した後、脱酸素剤と共に密封する安定化方法が提案されている。しかし、コスト面で割高になるなどの問題があった。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、含有するビタミンA類の製造時及び保存時の安定性を維持ビタミンA含有製剤を提供することを目的とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決するため検討した結果、特定の組成と製造方法で得られた眼科組成物と特定の包装形態を有する製剤とすることで、前記課題を解決できることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、ビタミンA類、脂溶性酸化剤及びノニオン界面活性剤を含有する眼科用組成物が樹脂製容器に充填され、さらに該容器が酸素透過係数 $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm}$ 以下の包装体に密封された眼科用剤であって、（1）眼科用組成物がビタミンA類、脂溶性酸化剤及びノニオン界面活性剤の混合物を水性液に添加し可溶化された組成物であり、（2）該眼科用組成物が樹脂製容器に5%以下のヘッドスペースで充填されており、（3）該樹脂容器は酸素透過係数 $10\text{cc}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm}$ 以下の包装体に密封され、包装体と容器との間には濃度50vol%以上の不活性ガスが充填されていることを特徴とする、ビタミンA類含有眼科用製剤を提供する。

【0004】

【発明の実施の形態】 本発明の眼科用製剤は、必須成分としてビタミンA類、脂溶性酸化剤、非イオン界面活性剤を含有する。ビタミンA類としては、ビタミンAそれ

自体の他に、ビタミンA油等のビタミンA含有混合物、パルミチン酸レチノールや酢酸レチノール等のビタミンA脂肪酸エステル等のビタミンA誘導体なども含まれる。ビタミンA前駆物質は、人体に投与後生体内でビタミンA類に変換する物質を意味し、パントテン酸やそれらの塩があげられる。ビタミンA類は、例えば、日本ロシュ株式会社製パルミチン酸レチノール170万国際単位（I. U.）等が市販されている。

【0005】 ビタミンA類は、通常点眼剤組成物中に0.003～0.2g/100mL配合することができ、好ましくは0.01～0.1重量g/100mLの範囲である。また、ビタミンA国際単位としては、2～20万単位/100mLにあることが好ましいが、これに特に限定されるものではない。

【0006】 本発明の脂溶性酸化剤としては、ビタミンE類、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールが挙げられる。ビタミンE類は、例えば、ビタミンEアセテート、ビタミンEサクシネートがある。ビタミンE類は、理研ビタミン株式会社製理研Eアセテートα、吉富ファインケミカル株式会社製BHT「タケダ」等が市販されている。

【0007】 ビタミンE類は、通常点眼剤組成物中に0.001～0.5重g/100mL配合することができ、好ましくは0.01～0.1g/100mLの範囲である。ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールは、通常点眼剤組成中に0.0001～0.05g/100mL配合することができ、好ましくは0.001～0.01g/100mLの範囲である。

【0008】 非イオン界面活性剤としては、水溶性のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン（p=60）硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン（p=20）ソルビタンモノオレエートがある。尚、pはエチレンオキシドの平均付加モル数を示す。具体的には日光ケミカルズ株式会社製ニッコールHCO-40、HCO-50、HCO-60、TO-10等が市販されている。

【0009】 非イオン界面活性剤は、通常点眼剤組成物中に0.01～1.0重量%配合することができ、好ましくは0.05～0.5重量%の範囲である。

【0010】 本発明の眼科用製剤の内容組成物には、前記した必須成分以外に、本発明の効果を妨げない限り、通常的眼科用剤などに慣用されている各種添加成分、例えば薬剤、防腐剤、等張化剤、粘稠剤、緩衝剤、安定化剤、キレート剤、溶解補助剤、pH調整剤、清涼化剤等を更に含有させることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【0011】 薬剤としては、例えば、グリチルリチン酸二カリウム、イブシロンーアミノカプロン酸、アラント

イン、塩化ペルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、塩化リゾチム等の抗炎症剤、ビタミン B2、ビタミン B6、ビタミン B12、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウムなどのビタミン類、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン剤、塩酸エピネフリン、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリンなどの充血除去成分、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アミノエチルスルホン酸などのアミノ酸類、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の酸性ムコ多糖類、サルファ剤、イオウ、イソプロピルメチルフェノール、ヒノキチオール等の殺菌剤、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン等の局所麻酔剤、メチル硫酸ネオスチグミン等その他の有効成分が挙げられる。配合量は、各薬物の適当な有効量配合すればよい。

【0012】防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸エステル等が挙げられる。

【0013】等張化剤としては、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、プロピレングリコール、グリセリン等が挙げられる。

【0014】粘稠剤としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルメチルエーテル等のポリビニル系高分子化合物；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース系高分子化合物；ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコール等が挙げられる。

【0015】緩衝剤としては、例えば、ホウ酸又はその塩（ホウ砂等）、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム等）、リン酸又はその塩（リン酸一水素ナトリウム等）、酒石酸又はその塩（酒石酸ナトリウム等）、グルコン酸又はその塩（グルコン酸ナトリウム等）、トロメタモール、酢酸又はその塩（酢酸ナトリウム等）、各種アミノ酸等又はそれらの組み合わせが挙げられる。

【0016】キレート剤や安定化剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン、亜硫酸塩、クエン酸又はその塩等が挙げられる。

【0017】溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等が挙げられる。

【0018】pH調整剤としては、例えば、塩酸、クエン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、リン酸又はその塩、酢酸又はその塩、酒石酸又はその塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリ

ウム等が挙げられる。本発明の pH は 4～9 の範囲にあることが好ましく、より好ましくは 5～8.5 である。上記範囲を外れると、ビタミン A 類の安定性が低下する等の問題を生じる。

【0019】清涼化剤としては、d-カンフル、d1-カンフル、グラニオール、d-ボルネオール、d1-ボルネオール、1-メントール、リナロール、シネオール、アネトール、ハッカ油、ベルガモット油、ユーカリ油、ローズ油、ラベンダー油、スペアミント油、ウイキョウ油等が挙げられる。

【0020】本発明の眼科用組成物の製造方法は、ビタミン A 類及び脂溶性抗酸化剤と非イオン界面活性剤を予め混合し、20～90℃の範囲で均質に溶解し、攪拌しながら、20～90℃の水性液に徐々に添加して、安定なビタミン A 類配合眼科用剤を調製する。

【0021】本発明においては、上記必須成分の配合、製造方法以外、即ち他の成分の配合に関しては、本発明の効果を損なわない限り任意の方法で配合することができる。

【0022】例えば、ビタミン A アセテートなどのビタミン A 類及びビタミン E アセテートなどのビタミン E 類を、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 等の非イオン界面活性剤に均質溶解し、水に可溶化した後、必要に応じてイプシロン-アミノカプロン酸等の薬剤、更にクエン酸などの緩衝剤、塩化ベンザルコニウム等の保存剤、プロピレングリコール等の溶解補助剤、塩化ナトリウム等の等張化剤、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の粘稠剤、クエン酸等のキレート剤を加え、その後塩酸や水酸化ナトリウム等の pH 調整剤を用いて pH を 4～9 好ましくは 5～8.5 調整することにより、ビタミン A 類の安定性を損なうことなくビタミン A 類配合眼科用剤を調製することができる。

【0023】また、あらかじめ他の薬剤、防腐剤、等張化剤、粘稠剤、緩衝剤、安定化剤、キレート剤、溶解補助剤、pH 調整剤、清涼化剤等を水に加えた精製水（pH 4～9、好ましくは 5～8.5）を調製し、これに、ビタミン A 類及び脂溶性酸化剤をポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 等の非イオン界面活性剤に均質溶解した溶液を添加し、可溶化してもよい。

【0024】本発明の眼科用製剤で用いる容器としては、酸素透過性の容器が好ましく、その材質としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート等の材質からなる容器が挙げられる。これらのポリマーに U ポリマー 1～20 質量%や、チヌビン、アントラキノン系黄色染料、モノアゾ系黄色染料、シアニンブルー、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化チタンなどの顔料を 0.1～10 質量%練りこんだ素材も好ましく使用できる。酸素透過性容器としては、これらの中で特に酸素透過係数の高い

材質、特に酸素透過係数が $10 \text{ cc/m}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$ 以上のものが好ましい。このような容器に、ヘッドスペースが 5% 以下になるように内容物を充填し、キャップを施す。具体的な包囲体素材の例を以下に列記する。

【0025】①ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、アクリロニトリル樹脂

②ポリエチレンナフタレート/ポリエチレンテレフタレート = 1/99 ~ 20/80 の混合樹脂

③添加剤としてUPリマーを 1%、3%、5%、10% 配合したポリエチレンテレフタレート

④添加剤としてシアニンブルー、チヌビン、アントラキノン系黄色染料、モノアゾ系黄色染料、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化チタンを各々 0.5% 練りこんだポリエチレンテレフタレート

⑤添加剤としてUPリマーを 5%、③の顔料を各々 0.5% 練りこんだポリエチレンテレフタレート

⑥③~⑤と同様の添加剤を練りこんだポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、アクリロニトリル樹脂、②の樹脂

【0026】さらに、内容物を充填した容器を包囲体で密封する。包囲体としては、特に酸素非透過性のものが好ましく、例えばアルミ箔、アルミニウムを蒸着したポリビニルアルコール系、ポリアミド系、ポリ塩化ビニリデンコート等の単体又は複合フィルムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。特に長期安定化には、酸素透過係数が $10 \text{ cc/m}^2 / 24 \text{ hr} / \text{atm}$ 以下（即ち、 $0 \sim 10 \text{ cc/m}^2 / 24 \text{ hr} / \text{atm}$ ）

（JIS-K7126 プラスチックフィルム及びシートの気体透過度試験方法B法、試験条件：23℃、90% RH）の酸素非透過性包囲体が望ましい。具体的な包囲体素材の例を以下に列記する。

【0027】⑦ポリエチレンテレフタレート/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルム

⑧ポリエチレンテレフタレート/シリカ/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルム

⑨ポリエチレンテレフタレート/酸化アルミニウム/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルム

▲10▼ナイロン/シリカ/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルム

▲11▼ポリエチレンテレフタレート/シリカ/エクストルジョンコートポリエチレン/リニアローデンシティポリエチレン複合フィルム

▲12▼ポリエチレンテレフタレート/酸化アルミニウム/エクストルジョンコートポリエチレン/リニアローデンシティポリエチレン複合フィルム

【0028】▲13▼ナイロン/シリカ/エクストルジョンコートポリエチレン/リニアローデンシティポリエチ

チレン複合フィルム

▲14▼アルミ箔

▲15▼アルミニウムを蒸着したポリビニルアルコール

▲16▼ポリアミド

▲17▼ポリ塩化ビニリデンコート

【0029】本発明の眼科用製剤は、上記密封された容器と包囲体の間（インナースペース）に、50vol% 以上の不活性ガスが充填されている。不活性ガスとしては、例えば窒素、ヘリウム、ネオン、アルゴン等のガスが挙げられる。

【0030】インナースペースの不活性ガス濃度は少なくとも 50vol% 以上とする必要があり、より好ましくは 75vol% 以上、特に好ましくは 90vol% であることが好ましい。不活性ガス置換率が 50vol% 未満では安定化効果に劣り、本発明の目的を達成することができない。

【0031】更に、インナースペースの容積が大きいほど、また容器の容量が小さいほど安定化効果は高く、インナースペースの容積が容器と同容積以上であることが望ましい。

【0032】更に、包囲体による密封は完全に行う必要があり、ピンホール等が生じてはならない。この密封方法としては、ヒートシールによる方法が簡便で好適に採用されるが、これに限定されるものではない。

【0033】

【実施例】実施例 1 ~ 4、比較例 1 ~ 3 を以下に示す方法で調製、包装した。評価：ビタミン A の含量について、製造直後及び 50℃ 2ヶ月保存後に HPLC で測定した。結果はまとめて最後に示す。

【0034】実施例 1

ビタミン A パルミテート 0.25 g（170 万国単位）、ジブチルヒドロキシルエン 0.05 g を混合し、さらにポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート（ニッコール TO-10）2 g と混合したのち、水 800 mL に溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン 0.5 g、塩化ベンゼトニウム 0.1 g、1-メントール 0.05 g、プロピレングリコール 5 g、アラントイン 1 g、パンテノール 0.2 g、イブシロンアミノカプロン酸 10 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム 0.1 g を混合し、水酸化ナトリウムで pH を 7.0 に調整した後、精製水で全量を 1000 mL とし、無菌ろ過し 15 mL のポリエチレンテレフタレート製の点眼容器に充填する。これを、ポリエチレンテレフタレート/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した（インナースペース容積：約 35 cm^3 、不活性ガス置換率：75%）。

【0035】実施例 2

ビタミン E アセテート 0.5 g、ビタミン A パルミテ

ト0.2g(170万国際単位)を混合し、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.8gと混合したのち、温水800mLに溶解する。これにホウ酸10g、ホウ砂2g、塩酸ナファゾリン0.3g、10%塩化ベンザルコウム液0.5g、1-メントール0.05g、d-ボルネオール0.05g、プロピレングリコール5g、メチル硫酸ネオスチグミン0.05g、塩酸ピリドキシン0.5g、アスパラギン酸カリウム10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.03gを混合し、希塩酸でpHを6.5に調整した後、精製水で全量を1000mLとし、無菌ろ過し10mLのポリエチレンテレフタレート製の点眼容器に充填する。これをポリエチレンテレフタレート/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した(インナースペース容積:約35cm³、不活性ガス置換率:85%)。

【0036】比較例1

ビタミンEアセテート0.5g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)を混合し、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.8gと混合したのち、温水800mLに溶解する。これにホウ酸10g、ホウ砂2g、塩酸ナファゾリン0.3g、10%塩化ベンザルコウム液0.5g、1-メントール0.05g、d-ボルネオール0.05g、プロピレングリコール5g、メチル硫酸ネオスチグミン0.05g、塩酸ピリドキシン0.5g、アスパラギン酸カリウム10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.03gを混合し、希塩酸でpHを6.5に調整した後、精製水で全量を1000mLとし、無菌ろ過し10mLのポリエチレンテレフタレート製の点眼容器に充填する。これをポリエチレンテレフタレート/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルムの包囲体で被覆し、不活性ガス置換することなくヒートシールして密封した(インナースペース容積:約35cm³)。

【0037】比較例2

ビタミンEアセテート0.5gとビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)の混合物を水800mLに分散したのち、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.8gを添加した。これにホウ酸10g、ホウ砂2g、塩酸ナファゾリン0.3g、10%塩化ベンザルコウム液0.5g、1-メントール0.05g、d-ボルネオール0.05g、プロピレングリコール5g、メチル硫酸ネオスチグミン0.05g、塩酸ピリドキシン0.5g、アスパラギン酸カリウム10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.03gを混合し、希塩酸でpHを6.5に調整した後、精製水で全量を1000mLとし、無菌ろ過し10mLのポリエチレンテレフタレート製の点眼容器

に充填する。これをポリエチレンテレフタレート/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した(インナースペース容積:約35cm³、不活性ガス置換率:75%)。

【0038】比較例3

ビタミンEアセテート0.5gとビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)の混合物を水800mLに分散したのち、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.8gを添加した。これにホウ酸10g、ホウ砂2g、塩酸ナファゾリン0.3g、10%塩化ベンザルコウム液0.5g、1-メントール0.05g、d-ボルネオール0.05g、プロピレングリコール5g、メチル硫酸ネオスチグミン0.05g、塩酸ピリドキシン0.5g、アスパラギン酸カリウム10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.03gを混合し、希塩酸でpHを6.5に調整した後、精製水で全量を1000mLとし、無菌ろ過し10mLのポリエチレンテレフタレート製の点眼容器に充填する。これをポリエチレンテレフタレート/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルムの包囲体で被覆し、不活性ガス置換することなくヒートシールして密封した(インナースペース容積:約35cm³)。

【0039】実施例3

ビタミンEサクシネート0.5g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)を混合し、さらにポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-40)1.4gを混合したのち、70℃に加温した水850mLに溶解する。これにトロメタモール15g、マレイン酸クロロフェニラミン0.3g、10%塩化ベンザルコウム液1g、1-メントール0.05g、d1-カンフル0.03g、プロピレングリコール5g、メチル硫酸ネオスチグミン0.05g、塩酸ピリドキシン0.5g、アスパラギン酸カリウム10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mLとし、無菌ろ過し15mLのポリプロピレン製の点眼容器に無菌充填とする。これをポリエチレンを主材料とする複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス(東海産業製窒素:99.99v/v%以上)をノズルから噴射しながらヒートシールして密封した(インナースペース容積:約35cm³、窒素ガス置換率:90%)。

【0040】実施例4

ビタミンEアセテート0.5g、ビタミンAパルミテート0.25g(170万国際単位)、ジブチルヒドロキシルエン0.05gを混合し、さらにポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5gを混合したのち、これを50℃に加温した精製

水に溶解する。これにトロメタモール10g、マレイン酸クロルフェニラミン0.3g、塩酸テトラヒドロソリン0.2g、10%塩化ベンザルコウム液0.3g、1-メントール0.08g、d-ボルネオール0.05g、プロピレングリコール5g、メチル硫酸ネオスチグミン0.05g、塩酸ピリドキシン0.5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを7.2に調整した後、精製水で全量を1000mLと

<結果>

	製造直後VA含量 (%)
実施例1	99
実施例2	100
比較例1	99
比較例2	85
比較例3	85
実施例3	99
実施例4	100

【0043】比較例1：インナースペースを不活性ガス置換しないと、ビタミンAの安定性が著しく低下する。比較例2：ビタミンAと脂溶性抗酸化剤の混合物の添加方法を変えると、製造直後のビタミンA含量が低下する。

比較例3：ビタミンAの添加方法を変更し、インナースペースの不活性ガス置換をを実施しないことにより、製造直後のVA含量が低くなり、さらに保存後の安定性が著しく低下する。

【0044】さらに、実施例5～52に示す組成の各眼科用製剤を、以下の方法にて製造した。

(1) ビタミンA類、脂溶性抗酸化剤を混合し、さらに非イオン界面活性剤を50℃にて混合する。

(2) を50℃に加温した精製水800g（配合容器の直径12cm）に、200rpm（直径7cmの4枚攪

し、無菌ろ過し15mLのポリエチレンテレフタレート製の点眼容器に無菌充填する。これをポリエチレンテレフタレート/シリカ/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルムの包囲体で被覆し、窒素ガス雰囲気中でヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³、不活性ガス置換率：70%）。

【0041】<評価>ビタミンAの含量について、製造直後及び50℃2ヶ月保存後にHPLCで測定した。

【0042】

50℃2ヶ月保存後VA含量 (%)

85
84
49
71
40
86
86

拌羽根)で攪拌しながら少量ずつ加え、溶解する。

(3) (2)に他の成分を混合した後、水酸化ナトリウムまたは希塩酸でpHを7.2に調整する。

(4) 精製水で全量を1000mLとする。

(5) 無菌ろ過し、15mLのポリエチレンテレフタレート製の点眼容器にヘッドスペース2%で無菌充填する。

(6) (5)を、窒素気流下に置かれた筒状のポリエチレンテレフタレート/シリカ/ポリエチレン/エチレンビニルアセテート複合フィルム中に設置し、ヒートシール台に導入してヒートシールして密封した（インナースペース容積：約35cm³、不活性ガス置換率：95%）

【0045】

【表1】

(単位: g/100ml)

点眼剤	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
パルミチン酸レチノール	0.03	0.03	0.05	0.05	0.1	0.2
酢酸 d- α -トコフェロール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.5	1.0
マリン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
塩酸テトラヒドロソリン	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
塩酸ピリドキシン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ハントロール		0.1		0.1		0.1
ナトリウム硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
L-アスパラギン酸カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5
アミノエチルカルバマール酸	0.1		0.25	0.25	0.5	0.2
アラントイン		0.1				
イソシロノアミノカルボン酸		1.0				1.0
ホウ酸	1.0	1.0	1.0	1.0		
ホウ酸ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2		
トロメタモール	0.5	1.0	0.8	0.4	2.0	1.5
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ナトリウム	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6
メチルセルロース	0.1					
ヒドロキシステアリン酸		0.1	0.1	0.1		
ポリビニルアルコール		0.2			1.0	0.5
塩化ベンザルコニウム	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
ジブチルセリトール	0.003	0.005	0.003	0.005	0.005	0.005
グリセリン	0.5	0.1		0.5		0.5
プロピレングリコール		0.5	0.5		0.5	
L-メントール	0.008	0.01	0.005	0.005	0.005	0.005
dl-カンフル	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
d-ボルネオール	0.003	0.005	0.003	0.003	0.003	0.003
pH調整剤 (pH7)	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部

【0046】実施例5、6、7、8、9、10の塩化ベンザルコニウム0.003%をソルビン酸0.1%に替えた実施例11、12、13、14、15、16の点眼

剤を製造した。

【0047】

【表2】

(単位: g/100ml)

点眼剤	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22
バルミチン酸レチノール	0.03	0.03	0.05	0.05	0.1	0.2
酢酸d-α-トコフェロール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.2
ポリソルベート80	0.2		0.15	0.3	0.5	1.0
ポリメチルシレン硬化ヒマシ油(60)		0.15	0.15			0.1
マリン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
塩酸テトラヒドロソリン	0.03	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03
塩酸ピリドキシン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
パンテノール			0.1		0.05	
ナリル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
グリチルリチン酸二カリウム	0.25	0.15	0.1	0.1	0.1	0.1
クロモグリク酸ナトリウム	0.1		0.1	0.5	0.5	0.1
アミナシスルホン酸	0.5	0.1	0.25	0.05	1.0	0.15
ヒューズパラギン酸カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ酸	1.0	1.0		1.0		
ホウ酸ナトリウム	0.2			0.2		
炭酸水素ナトリウム		0.1				
リン酸			1.0		1.0	1.0
リン酸ナトリウム			0.2		0.2	0.2
トロメタモール	0.2	0.4	0.5	2.0	2.0	1.0
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ナトリウム	0.6	0.2	0.4	0.5	0.3	0.6
メチルセルロース	0.1	0.1				
ヒドロキシステアリン酸		0.3	0.1	0.1		
ポリビニルアルコール		0.3			0.1	0.1
ジブチルヒドロキシトリエチル	0.003	0.005	0.003	0.005	0.005	0.005
塩化ベンザルコニウム	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.003
グリセリン	0.5			0.5		0.5
プロピレングリコール		1.0	0.5		1.0	
l-メントール	0.005	0.003	0.005	0.005	0.005	0.005
dl-カンフル	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
d-ボルネオール	0.003	0.005	0.003	0.003	0.05	0.03
pH調整剤(pH7)	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部

【0048】実施例17、18、19、20、21、22の塩化ベンザルコニウム0.003%をソルビン酸カリウム0.1%に替えた実施例23、24、25、26、27、28の点眼剤を製造した。

【0049】

【表3】

(単位: g/100ml)

洗眼剤	実施例 29	実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34
バルミチン酸レチノール	0.001	0.003	0.003	0.005	0.005	0.005
酢酸 d- α -トコフェロール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.02
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60)		0.02		0.1	0.2	
ポリソルベート 80	0.02		0.1		0.1	0.3
マリン酸クロルフェニラミン	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
塩酸テトラヒドロゾリン	0.001			0.001		
塩酸ピリドキシン	0.005	0.005	0.01	0.01	0.005	0.005
パントール					0.005	
メチル硫酸ネオスチグミン		0.001	0.001	0.001		0.001
Ｌ-アスパラギン酸カリウム	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05	
アミノカルボン酸		0.01				0.01
イソシロン-アミノ酸					0.2	0.2
コンドイリン硫酸ナトリウム	0.005					
ホウ酸	1.0	1.0		1.0	1.0	
ホウ酸ナトリウム	0.2	0.2		0.2	0.2	
リン酸			1.0			1.0
リン酸ナトリウム			0.2			0.2
トロメタモール	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ナトリウム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
メチルセルロース	0.1	0.1				
ヒドロキシプロピルメチルセルロース			0.1	0.1		
ポリビニルアルコール					0.1	0.1
ジブチルヒドロキシフェニル	0.0005	0.0005	0.001	0.001	0.003	0.005
塩化ベンザルコニウム	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
グリセリン		0.5		0.5		0.5
プロピレングリコール	0.5		0.5		0.5	
l-メントール	0.003	0.003	0.002	0.003	0.003	0.002
d1-カンフル	0.003	0.003	0.002	0.003	0.003	0.002
d-ボルネオール	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
pH調整剤 (pH7)	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部

【0050】実施例29、30、31、32、33、34の塩化ベンザルコニウム0.003%をソルビン酸カリウム0.05%に替えた実施例35、36、37、38、39、40の洗眼剤を製造した。

【0051】

【表4】

(単位: g/100ml)

コンタクトレンズ装着液	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44	実施例 45	実施例 46
バルミチン酸レチノール	0.001	0.03	0.05	0.05	0.1	0.2
酢酸 d- α -トコフェロール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	1.0
マリン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
塩酸テトラヒドロゾリン			0.03	0.01		
塩酸ピリドキシン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
メチル硫酸ネオスチグミン		0.005		0.005		
Ｌ-アスパラギン酸カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
アミノカルボン酸	0.5	0.4	0.15	0.25	0.5	1.0
トロメタモール	2.0	1.5	2.0	1.0	0.5	1.0
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ナトリウム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
メチルセルロース	0.15	0.2	0.1			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース				0.3	0.3	0.25
ポリビニルアルコール	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0
ジブチルヒドロキシフェニル	0.003	0.003	0.003	0.005	0.005	0.005
塩化ベンザルコニウム	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
グリセリン		0.5		0.5		0.5
プロピレングリコール	0.5		0.5		0.5	
l-メントール	0.001		0.001			0.001
d1-カンフル	0.002		0.001			0.002
d-ボルネオール	0.001		0.001			0.003
pH調整剤 (pH7)	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部

【0052】実施例41、42、43、44、45、46の塩化ベンザルコニウム0.003%5をソルビン酸カリウム0.1%に替えた実施例47、48、49、50、51、52のコンタクトレンズ装着液を製造した。

【0053】実施例5～52は、50℃2ヵ月保存後、いずれもパルミチン酸レチノールの含有量は85%以上であった。さらに、容器の材質を本明細書中の具体的に列記した容器の材質①～⑥の素材の容器に替えて本発明の眼科用製剤を製造した。(PEN/PET=10/9

0)

【0054】さらに、包囲体を本明細書中の具体的に列記した包囲体素材⑦～▲17▼に替えて本発明の眼科用製剤を製造した。

【0055】

【発明の効果】本発明により、ビタミンA類の安定性を損なうことなく製剤を調製することができる、かつ長期にわたってビタミンA類を安定に保持することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

A61K 47/34

A61P 27/02

F I

テーマコード(参考)

A61K 47/34

A61P 27/02